

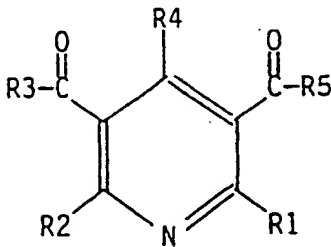
02 in 74127
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



02

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 401/06, 401/12 A61K 31/44</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/15484 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1991 (17.10.91)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00661 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1991 (08.04.91) (30) Prioritätsdaten: 1222/90-8 10. April 1990 (10.04.90) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 100310, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ZIMMERMANN, Peter [DE/DE]; Turnierstr. 2a, D-7750 Konstanz (DE). UL- RICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstr. 3, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). SANDERS, Karl ; Felchengang 23, D-7750 Konstanz (DE). BOER, Rainer ; Löhrystr. 4, D-7750 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard ; Staader-Thalweg 4, D-7750 Konstanz (DE). BELLER, Klaus-Dieter ; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Konstanz 16 (DE).</p> | | <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. 75214/5'9</p> |
| <p>(54) Title: PYRIDINES AS MEDICAMENTS (54) Bezeichnung: PYRIDINE ALS ARZNEIMITTEL</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Dihydropyridines of formula (I) in which the substituents and symbols have the meaning given in the description are novel substances with interesting pharmacological properties.</p> <p>(57) Zusammenfassung Dihydropyridine der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind neue Substanzen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | ES | Spanien | ML | Mali |
| AU | Australien | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| BB | Barbados | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BE | Belgien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BJ | Benin | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | IT | Italien | SD | Sudan |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SE | Schweden |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SU | Soviet Union |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TG | Togo |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |

Pyridine als Arzneimittel.

Anwendungsgebiet der Erfindung

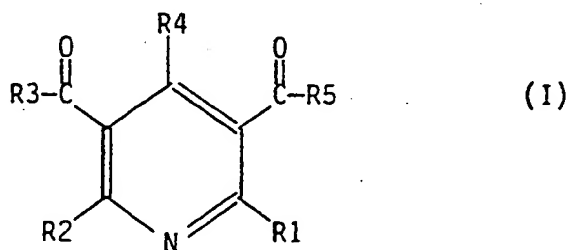
Die Erfindung betrifft neue Pyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

Bekannter technischer Hintergrund

Es ist bekannt, daß bestimmte, auf verschiedene Weise substituierte Pyridine pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen. So werden in der Europäischen Patentanmeldung EP-A-285 267 bestimmte Pyridine und Dihydropyridine beschrieben, die zur Behandlung und Verhütung von Leberschäden eingesetzt werden sollen. - In den Chemical Abstracts (Band 112, 1990, Seite 5, Abstract 89s) wird ein Artikel aus dem Journal of Chromatography (1989, 494, 209-17) referiert, in dem die Isolierung des zu Manidipin korrespondierenden Pyridin-Metaboliten beschrieben wird. - Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen besonders interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von den Verbindungen des Standes der Technik in vorteilhafter Weise unterscheiden.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Pyridine der Formel I



worin

einer der Reste R1 und R5 1-6C-Alkyl und der andere die Gruppierung

-E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

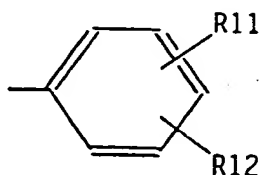
R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

- R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,
- E1 Methylen (CH_2) bedeutet,
- E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-7C-Alkylen, die Gruppierung $-(\text{CH}_2)_m - \text{E} - (\text{CH}_2)_n -$ oder die Gruppierung $-\text{A1}-\text{O}-\text{A2}-$ bedeutet,
- E Vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$) oder Ethinylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) bedeutet,
- m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- A1 einen Bindungsstrich oder 2-4C-Alkylen bedeutet,
- A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,
- R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

- A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R7})\text{R8}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR9}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR10}-$ bedeutet,
- R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und
- R8 Aryl bedeutet,
 oder
- R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,
- R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und
- R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
 wobei
- Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder gemeinsam Methylendioxy haben, und die Salze dieser Verbindungen.

1-6C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Hexyl-, Neopentyl-, Isopentyl-, Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- oder insbesondere Ethyl- oder Methylrest.

2-3C-Alkylen ist Ethylen oder Propylen, so daß R2 und R3, wenn sie gemeinsam diese Bedeutung haben, zusammen mit der Carbonylgruppe einen an den Dihydropyridinring ankondensierten 5- oder 6-Ring bilden.

1-4C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- oder insbesondere Methylrest.

1-4C-Alkoxy enthält neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugte 1-4C-Alkoxyreste R41, R42, R11 und R12 sind der Methoxy- und der Ethoxyrest. Bevorzugte 1-4C-Alkoxyreste R3 sind der Isopropoxy- und der t-Butoxyrest.

3-5C-Alkoxyalkyl steht beispielsweise für einen Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Propoxyethyl- oder Ethoxymethylrest.

3-5C-Alkoxyalkoxy steht beispielsweise für einen Methoxyethoxy-, Ethoxyethoxy- oder Propoxyethoxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung bedeutet Brom, Fluor und insbesondere Chlor.

Ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy ist beispielsweise 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder insbesondere Difluormethoxy.

1-4C-Alkoxycarbonyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste.

2-5C-Acyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Acetylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino enthält neben dem Stickstoffatom einen oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist Di-1-4C-alkylamino, und hier insbesondere Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylamino.

Geradkettiges oder verzweigtes 1-7C-Alkylen ist beispielsweise Methylen ($-\text{CH}_2-$), Ethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), Trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), Tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-Dimethylethylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 1,1-Dimethylpropylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$], 2,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], Isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], 1-Methylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$], Pentamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und Hexamethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

2-4C-Alkylen steht für Ethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), Trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) und Tetramethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), wobei Ethylen bevorzugt ist.

2C-Alkylenoxy-2C-alkylen steht für Ethylen, das durch Ethylenoxy substituiert ist ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

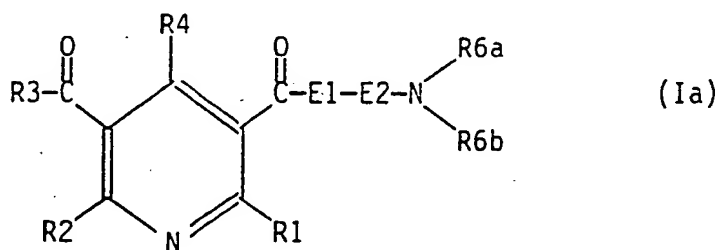
Aryl steht für durch R11 und R12 substituiertes Phenyl. Als beispielhafte Arylreste seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,6-Dichlorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

Diaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch zwei Arylreste substituiert ist. Diaryl-1-4C-alkyl ist insbesondere Diphenylmethyl (Benzhydryl), oder substituiertes Benzhydryl, wie z.B. 4,4'-Difluorbenzhydryl, 4,4'-Dimethylbenzhydryl, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl oder 4,4'-Dichlorbenzhydryl.

Aryl-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch Aryl substituiert ist. Als beispielhafte Aryl-1-4C-alkylreste seien genannt die Reste: 4-Methylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 1-Phenethyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 3-Chlorbenzyl, 2,5-Dimethylbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl und insbesondere Benzyl.

Als Salze kommen alle Salze mit Säuren in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der pharmazeutischen Industrie üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsge-
mäßigen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst an-
fallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch
verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasser-
lösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydro-
bromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benz-
oat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fuma-
rat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hy-
droxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

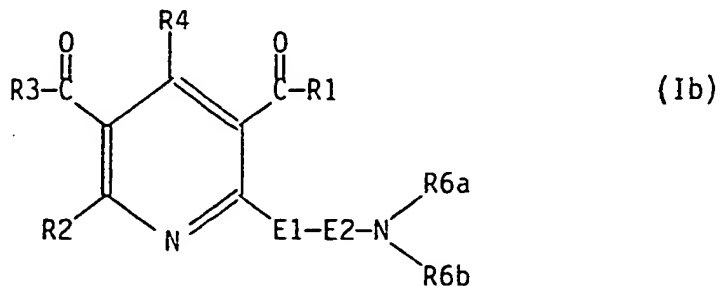
Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Verbindungen der Formel
Ia



worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, E1, E2, R6a und R6b die oben angegebenen
Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Verbindungen
der Formel Ib



worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, E1, E2, R6a und R6b die oben angegebenen
Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

- Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, in denen einer der Reste R1 und R5 1-6C-Alkyl und der andere die Gruppierung -E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet,
- R2 1-4C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R3 1-4C-Alkyl, verzweigt-kettiges 3-4C-Alkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,
- R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,
- R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,
- E1 Methylen (CH₂) bedeutet,
- E2 Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,
- A1 einen Bindungsstrich bedeutet,
- A2 Ethylen bedeutet,
- R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel

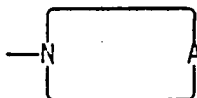


darstellen, worin

- A -CH₂-CH₂-C(R7)R8-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CHR9-CH₂-CH₂- oder
 -CH₂-CH₂-CH₂-CHR10- bedeutet,
- R7 Wasserstoff oder Phenyl und
- R8 Phenyl bedeutet, oder
- R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
- R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und
- R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltungen a und b sind solche der Formeln Ia und Ib, in denen R1 1-6C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, R41, R42, E1, E2, A1, A2, R6a, R6b, A, R7, R8, R9 und R10 die für die hervorzuhebenden Verbindungen angegebenen Bedeutungen haben.

- Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer der Reste R1 und R5 1-4C-Alkyl und der andere die Gruppierung -E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet,
- R2 1-4C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R3 1-4C-Alkyl, verzweigt-kettiges 3-4C-Alkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R4 3-Nitrophenyl oder 2,3-Dichlorphenyl bedeutet,
- E1 Methylen bedeutet,
- E2 Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,
- A1 einen Bindungsstrich bedeutet,
- A2 Ethylen bedeutet,
- R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



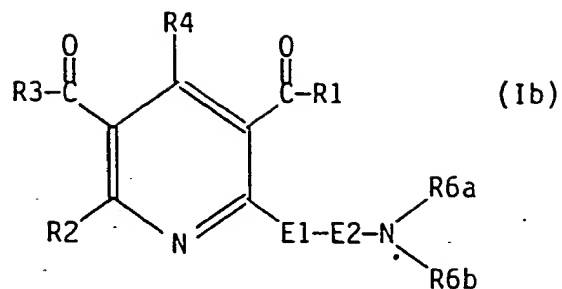
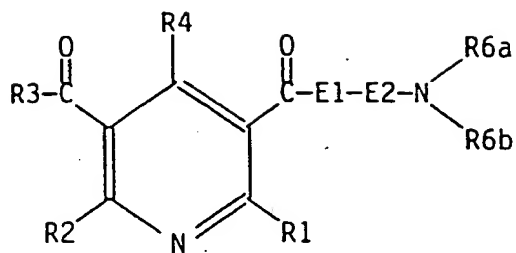
darstellen, worin

- A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R7})\text{R8}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- R7 Phenyl und
- R8 Phenyl bedeutet, oder
- R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltungen a und b sind solche der Formeln Ia und Ib, in denen R1 1-4C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, E1, E2, A1, A2, R6a, R6b, A, R7 und R8 die für die bevorzugten Verbindungen angegebenen Bedeutungen haben.

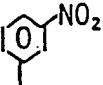
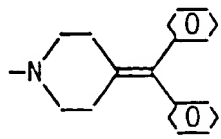
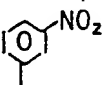
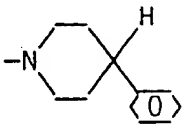
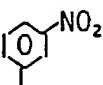
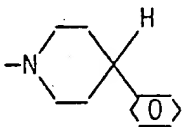
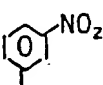
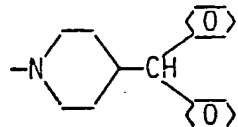
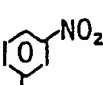
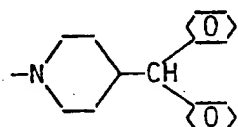
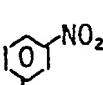
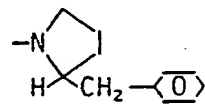
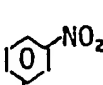
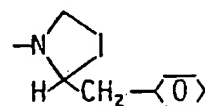
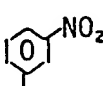
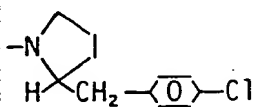
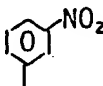
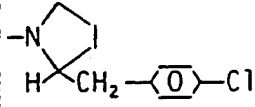
Beispielhafte ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind mit ihren jeweiligen Substituentenbedeutungen in der folgenden Tabelle I wiedergegeben:

Tabelle I

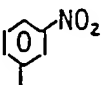
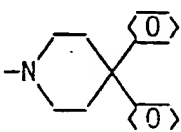
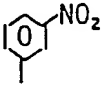
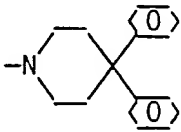
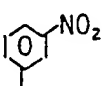
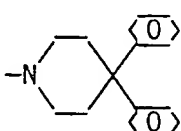
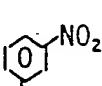
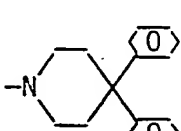
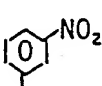
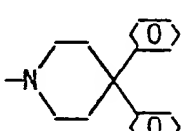
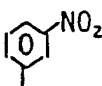
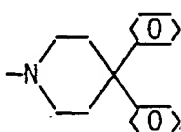
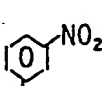
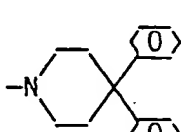
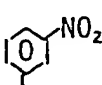
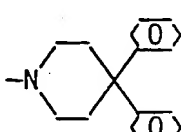
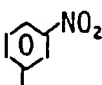
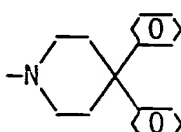


| R1 | R2 | R3 | R4 | -E1-E2- | -N(R6a)(R6b)- |
|-----------------|-----------------|------------------------------------|----|---|---------------|
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | |

Fortsetzung Tabelle I

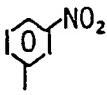
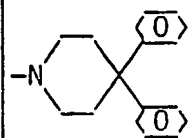
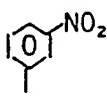
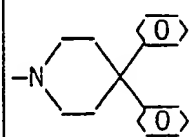
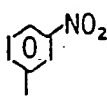
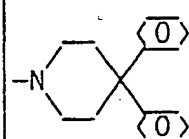
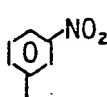
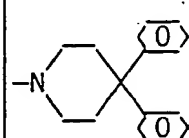

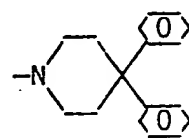

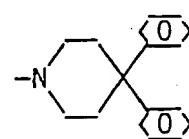

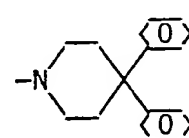

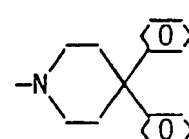
| R1 | R2 | R3 | R4 | -E1-E2- | $\begin{array}{c} \text{R6a} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R6b} \end{array}$ |
|-----------------|-----------------|------------------------------------|---|---|---|
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |

Fortsetzung Tabelle I

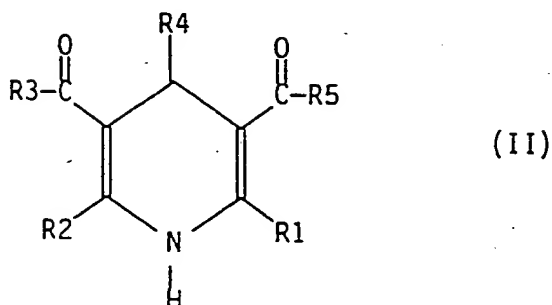
| R1 | R2 | R3 | R4 | -E1-E2- | -N- R6a R6b |
|-----------------|-----------------|-------------------------------------|---|--|---|
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ CH ₂ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₂ CHO |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -CH ₂ -C≡C-CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -(CH ₂) ₅ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -(CH ₂) ₆ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -(CH ₂) ₇ - |  |

ERSATZBLATT

Fortsetzung Tabelle I

| R1 | R2 | R3 | R4 | -E1-E2- | -N- R6a R6b |
|-----------------|-----------------|------------------------------------|---|--|---|
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -(CH ₂) ₅ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -(CH ₂) ₆ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -(CH ₂) ₇ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |  | -(CH ₂) ₅ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ - |  |
| CH ₃ | CH ₃ | (CH ₃) ₃ CO |  | -(CH ₂) ₅ - |  |

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

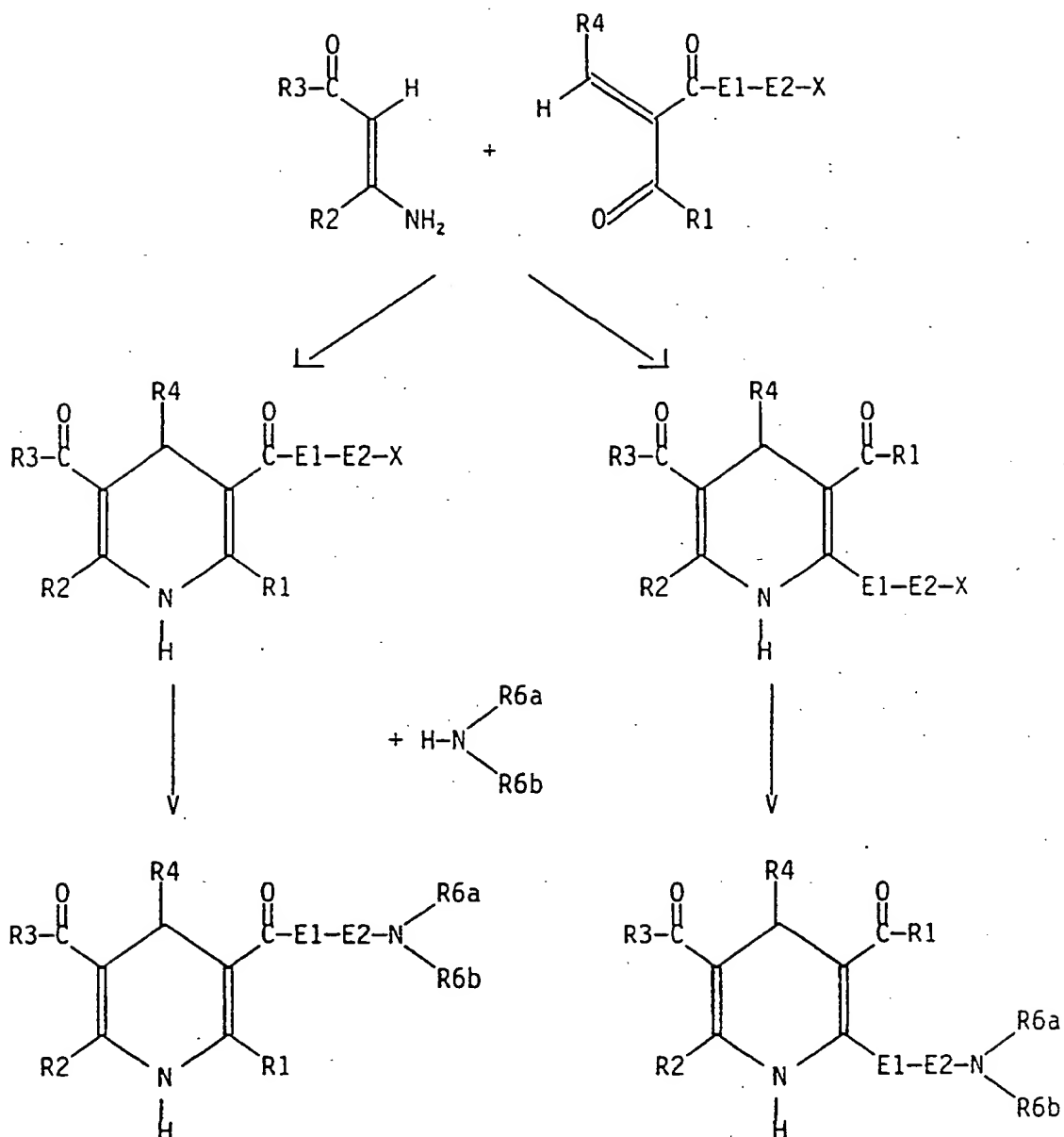


oxidiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt, wobei R1, R2, R3, R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die Oxidation wird in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise in inerten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 0° und 200°C, vorzugsweise zwischen 0° und 50°C vorgenommen.

Für die Oxidation (Dehydrierung) kommen anorganische und organische Oxidationsmittel, wie beispielsweise Mangandioxyd, Salpetersäure, Chrom-(VI)-oxid oder Alkalidichromat, Stickoxide, Chloranil, Tetracyanobenzochinon oder die anodische Oxidation in Gegenwart eines geeigneten Elektrolytsystems in Frage.

Die Dihydropyridine der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie können z.B. in Analogie zu den in den Patentanmeldungen EP-A-176 956, EP-A-138 505, EP-A-242 829, EP-A-314 038 oder DE-OS 36 27 742 beschriebenen Verfahren, bevorzugt jedoch nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden,



worin R1 1-6C-Alkyl bedeutet, X eine Abgangsgruppe (bevorzugt ein Halogenatom, insbesondere Brom oder Chlor) darstellt und R2, R3, R4, E1, E2, R6a und R6b die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Zers. steht für Zersetzung. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

B E I S P I E L EEndprodukte1. 5-Acetyl-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

1,2 g (1,9 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden durch Schütteln mit überschüssiger 1 n NaOH in die freie Base überführt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Den Rückstand trocknet man im Vakuum und nimmt ihn anschließend in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan auf. 2,5 g (29 mmol) Mangandioxyd werden zugegeben. Das Gemisch wird 12 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Im Verlauf weiterer 8 h werden noch 2 g (23 mmol) Mangandioxyd in Portionen zu je 0,5 g zugegeben. Anschließend wird zentrifugiert und vom Sediment abdekantiert. Der Überstand wird eingengt und mit Toluol/Aceton = 8/2 über Kieselgel chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in 30 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,22 g (1,9 mmol) Fumarsäure in 20 ml Isopropanol versetzt. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 0,7 g (52 %). Schmp.: 181-190 °C Zers. (Acetonitril).

2. 3,5-Diacetyl-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)butyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

2,4 g (3,8 mmol) 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)butyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 9 g (0,1 mol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Nach der Chromatographie erhält man 1,5 g Produkt, welches in 30 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,3 g (2,6 mmol) Fumarsäure in 30 ml Isopropanol versetzt wird. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wird in 25 ml Acetonitril aufgenommen und in der Wärme mit 25 ml Diisopropylether versetzt. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 0,9 g (33 %). Schmp.: 178-181 °C (Acetonitril/Diisopropylether).

3. 3-Acetyl-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)butyl]-5-tert.butoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

3 g (4,4 mmol) 3-Acetyl-1,4-dihydro-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)butyl]-5-tert.butoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben mit 12 g (0,14 mol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 6/4 chromatographiert. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wird in 10 ml Isopropanol aufgenommen. Die Titelverbindung kristallisiert nach Zugabe von 0,41 g (3,5 mmol) Fumarsäure in 25 ml Isopropanol aus. Ausbeute: 2,15 g (64 %). Schmp.: 184-186 °C Zers. (Isopropanol).

4. 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)pentanoyl]-pyridin-fumarat

1,1 g (1,7 mmol) 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)pentanoyl]-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 4,4 g (50 mmol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 6/4 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,71 g eines gelben Öles, welches in 3,5 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,13 g (1,1 mmol) Fumarsäure in 6 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 0,69 g (55 %). Schmp. 172-173 °C Zers. (Acetonitril).

5. 5-Acetyl-2,6-dimethyl-3-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)hexanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

3 g (4,9 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)hexanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 4 g (46 mmol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 8/2 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,9 g eines gelben Öles, welches in 10 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,36 g (3,1 mmol) Fumarsäure in 10 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 1,6 g (45 %). Schmp. 169-171 °C Zers. (Isopropanol).

6. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)butyl]-4-(2,3-dichlorphenyl)-6-methyl-pyridin-fumarat

1,5 g (2,1 mmol) 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-(2,3-dichlorphenyl)-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)butyl]-6-methyl-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 2 g (23 mmol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 9/1 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,8 g eines gelben Öles, welches in 2 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,14 g (1,2 mmol) Fumarsäure in 10 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 0,75 g (45 %). Schmp. 189-190 °C Zers. (Acetonitril).

7. 3,5-Diacetyl-2-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)hexyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

2 g (3 mmol) 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)hexyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 4 g (46 mmol) Mangandioxyd zum Pyridin oxydiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 8/2 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0,5 g eines gelben Öles, welches in 10 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,1 g (0,8 mmol) Fumarsäure in 10 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 0,3 g (13 %). Schmp. 133-138 °C (Acetonitril).

8. 5-Acetyl-2,6-dimethyl-3-[8-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)oktanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

1 g (1,6 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[8-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)oktanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 1,7 g (3,1 mmol) Ammoniumcer-(IV)-nitrat in 20 ml Wasser versetzt. Nach 10 Min. werden 30 ml Wasser zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 1 g eines erstarrten Schaumes, welcher unter Erwärmen in 5 ml Isopropanol gelöst und mit 0,18 g (1,6 mmol) Fumarsäure in 10 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert beim Abkühlen. Ausbeute 0,93 g (78 %). Schmp. 159-163 °C (Acetonitril).

9. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)-1-ethyloxy]methyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

2,5 g (3,6 mmol) 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)-1-ethyloxy]methyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid werden wie in Beispiel 1 beschrieben zunächst in die freie Base überführt, dann mit 4 g (7,3 mmol) Ammoniumcer-(IV)-nitrat wie in Beispiel 8 beschrieben zum Pyridin oxydiert. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 1/1 über Kieselgel chromatographiert. Die so erhaltene Titelverbindung wird aus 20 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,5 g (60 %). Schmp. 140-141 °C (Methanol).

10. 3-[6-(4,4-Diphenyl-1-piperidiny)hexanoyl]-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-fumarat

2,3 g (3,7 mmol) 3-[6-(4,4-Diphenyl-1-piperidiny)hexanoyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-chinolin werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 4 g (7,4 mmol) Ammoniumcer-(IV)-nitrat in 20 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. werden 50 ml Wasser hinzugegeben. Man extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml Isopropanol aufgenommen und mit 0,43 g (3,7 mmol) Fumarsäure in 50 ml Isopropanol versetzt. Die Titelverbindung kristallisiert über Nacht. Ausbeute: 1,75 g (65 %). Schmp. 235-237,5 °C Zers. (Acetonitril/Methanol).

11. 5-Acetyl-2,6-dimethyl-3-[5-(4-diphenylmethylen-1-piperidiny)pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat

0,9 g (1,5 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[5-(4-diphenylmethylen-1-piperidiny)pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 1,8 g (3,2 mmol) Ammoniumcer-(IV)-nitrat in 20 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. werden 100 ml Wasser hinzugegeben. Man extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Toluol/Aceton = 8/2 chromatographiert. Man erhält 0,73 g eines gelben Öles, welches in 12 ml Isopropanol gelöst und mit 0,15 g (1,3 mmol) Fumarsäure in 5 ml Isopropanol versetzt wird. Die Titelverbindung kristallisiert beim Stehenlassen. Ausbeute: 0,7 g (65 %). Schmp. 197-198 °C Zers. (Isopropanol).

Ausgangsverbindungen

- A. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(5-chlorpentanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin und 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-(4-chlorbutyl)-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

32 g (0,103 mol) 1-Chlor-6-(3-nitrophenyl-methylen)-5,7-oktandion und 31 g (0,312 mol) 2-Amino-2-penten-4-on werden in 250 ml Methanol 24 h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeengt und der Rückstand mit Essigester/Petrolether = 4/6 über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 32 g (79 %). Das Produktgemisch enthält die Titelverbindungen im Verhältnis von ca. 3/1. Titelverbindung 1 kristallisiert zum Teil beim Stehenlassen aus. Schmp.: 131-132 °C (Acetonitril). Die als Öl zurückbleibende Titelverbindung 2 kann ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt werden.

- B. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidiny]pentanoyl]-pyridin-hydrochlorid

5,5 g (14 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(5-chlorpentanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin und 4,2 g (28 mmol) Natriumjodid werden in 200 ml wasserfreiem Aceton 24 h am Rückfluß gekocht. Es wird filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird zusammen mit 8 g (28 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid und 8 g (58 mmol) Kaliumkarbonat in 100 ml Dioxan 24 h am Rückfluß gekocht. Man filtriert, engt ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Aceton = 2/8. Das so erhaltene Produkt wird in 120 ml Isopropanol aufgenommen und mit 150 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 4,75 g (54 %). Schmp.: 164-167 °C (Acetonitril).

- C. 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny]butyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid

5,5 g (14 mmol) 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-(4-chlorbutyl)-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin und 4,2 g (28 mmol) Natriumjodid werden in 200 ml wasserfreiem Aceton 24 h am Rückfluß gekocht. Es wird filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird zusammen mit 8 g (28 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid und 8 g (58 mmol) Kaliumkarbonat in 100 ml Dioxan 24 h am Rückfluß gekocht. Man filtriert,

engt ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Aceton = 2/8. Das so erhaltene Produkt wird in 120 ml Isopropanol aufgenommen und mit 150 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 4,6 g (52 %). Schmp.: 225-227 °C (Acetonitril).

D. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-(4-chlorbutyl)-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

24 g (79 mmol) 1-Chlor-6-(3-nitrophenyl-methylen)-5,7-oktandion und 25 g (0,159 mol) β -Amino-crotonsäure-tert.butylester werden in 200 ml 1-Butanol 18 h am Rückfluß gekocht. Es wird filtriert, eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Aceton = 9/1 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 19,7 g (57 %).

E. 3-Acetyl-1,4-dihydro-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)butyl]-5-tert.butoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid

7,6 g (17 mmol) 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-(4-chlorbutyl)-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden mit 5,2 g (35 mmol) Natriumjodid in 300 ml wasserfreiem Aceton wie in Beispiel B beschrieben in das Jodid überführt. Dieses wird anschließend wie in Beispiel B beschrieben mit 7,7 g (26 mmol) Diphenylpiperidin-hydrochlorid und 7,2 g (52 mmol) Kaliumkarbonat in 100 ml Dioxan umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Toluol/Aceton = 6/4 über Kieselgel chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in 30 ml Acetonitril aufgenommen. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 3,7 g (32 %). Schmp.: 230-231 °C Zers. (Acetonitril).

F. 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)pentanoyl]-pyridin-hydrochlorid

5 g (12 mmol) 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(5-chlorpentanoyl)-pyridin werden wie für Ausgangsverbindung B beschrieben zunächst mit 3,6 g (24 mmol) Natriumjodid, dann mit 6,9 g (24 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit Toluol/Aceton = 7/3. Das so erhaltene Produkt wird in 20 ml Isopropanol aufgenommen und mit 5 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 2,3 g (30 %). Schmp. 258-259 °C Zers. (Acetonitril).

G. 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(5-chlorpenta-
noyl)-pyridin

10 g (30 mmol) 6-(2,3-dichlorphenyl-methylen)-1-chlor-5,7-oktandion und 6 g (60 mmol) 2-Amino-2-penten-4-on werden in 100 ml 1-Butanol 7 h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand mit Essigester/Petrolether = 3/7 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 5,8 g (47 %).

H. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(6-bromhexanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

42 g (0,11 mol) 1-Brom-7-(3-nitrophenyl-methylen)-6,8-nonandion und 22 g (0,22 mol) 2-Amino-2-penten-4-on werden 20 h in 270 ml Methanol am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand mit Toluol/Aceton = 95/5 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 22 g (44%).

I. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)hexa-
noyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid

9 g (20 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(6-bromhexanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden zunächst wie für Ausgangsverbindung B beschrieben mit 6 g (40 mmol) Natriumjodid, dann mit 11 g (38 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit Toluol/Aceton = 1/1. Das so erhaltene Produkt wird in 20 ml Acetonitril aufgenommen. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 4 g (31 %). Schmp. 136 °C Zers. (Acetonitril).

K. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-(2,3-dichlorphenyl)-2-(4-
chlorbutyl)-6-methyl-pyridin

25 g (70 mmol) 6-(2,3-dichlorphenyl-methylen)-1-chlor-5,7-oktandion und 22 g (0,14 mol) β -Amino-crotonsäure-tert.butylester werden in 200 ml 1-Butanol 6 h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie mit Toluol/Aceton = 8/2 vorgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird nochmals über Kieselgel mit Toluol/Aceton = 99/1 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 5,8 g (18 %).

L. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-2-[4-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)butyl]-4-(2,3-dichlorophenyl)-6-methyl-pyridin-hydrochlorid

5,6 g (12,2 mmol) 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-(2,3-dichlorophenyl)-2-(4-chlorbutyl)-6-methyl-pyridin werden zunächst wie für Ausgangsverbindung B beschrieben mit 3,6 g (24,4 mmol) Natriumjodid, dann mit 6 g (21 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit Toluol/Aceton = 8/2. Das so erhaltene Produkt wird in 30 ml Isopropanol aufgenommen. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 5,2 g (60 %). Schmp. 154-156⁰ C Zers. (Acetonitril).

M. 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-(6-bromhexyl)-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

45 g (0,14 mol) 1-Brom-8-(3-nitrophenyl-methylen)-7,9-dekandion und 28 g (0,28 mol) 2-Amino-2-penten-4-on werden 24 h in 300 ml Methanol am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie mit Toluol/Aceton = 99/1 vorgereinigt. Das so erhaltene Produkt wird nochmals über Kieselgel mit Toluol/Essigester = 8/2 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 10,3 g (16 %).

N. 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-[6-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)hexyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid

3,5 g (7,8 mmol) 3,5-Diacetyl-1,4-dihydro-2-(6-bromhexyl)-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden zunächst wie für Ausgangsverbindung B beschrieben mit 2,3 g (15,6 mmol) Natriumjodid, dann mit 4,3 g (15,6 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit Toluol/Aceton = 8/2. Das so erhaltene Produkt wird in 5 ml Acetonitril aufgenommen und mit 5 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 3 g (61 %). Schmp. 166-167⁰ C (Acetonitril).

O. 5-Acetyl-3-(8-bromoktanoyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

35 g (91 mmol) 1-Brom-9-(3-nitrophenyl-methylen)-8,10-undecandion und 18 g (0,18 mol) 2-Amino-2-penten-4-on werden in 250 ml Methanol 42 h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand mit Toluol/Essigester = 8/2 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 11,4 g (26 %).

P. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[8-(4,4-diphenyl-1-piperidinyloktanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

10 g (21 mmol) 5-Acetyl-3-(8-bromoktanoyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden zunächst mit 6,3 g (42 mmol) Natriumjodid, dann mit 11,5 g (40 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid wie für Ausgangsverbindung B beschrieben umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit aufsteigender Polarität zunächst mit Toluol/Aceton = 9/1, am Schluß mit Toluol/Aceton = 6/4. Das so erhaltene Produkt wird aus 70 ml Acetonitril umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als gelben Feststoff. Ausbeute: 11 g (82 %). Schmp. 141-145 °C (Acetonitril).

Q. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-(2-chlor-1-ethoxy)methyl-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

13 g (40 mmol) 1-(2-Chlor-1-ethoxy)-3-(3-nitrophenyl-methylen)-2,4-pentandion und 12,8 g (80 mmol) β -Amino-crotonsäure-tert.butylester werden in 100 ml 1-Butanol 5 h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand mit Toluol/Aceton = 95/5 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 8,5 g (47 %).

R. 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-1,4-dihydro-2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)-1-ethoxy]methyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-hydrochlorid

8,5 g (19 mmol) 3-Acetyl-5-tert.butoxycarbonyl-2-(2-chlor-1-ethoxy)methyl-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin werden zunächst wie für Ausgangsverbindung B beschrieben mit 5,6 g (38 mmol) Natriumjodid, dann mit 10,3 g (36 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Ausgangsverbindung B beschrieben. Man chromatographiert mit Tolu-

ol/Aceton = 9/1. Das so erhaltene Produkt wird in 50 ml Diethylether aufgenommen. Die Titelverbindung wird durch Zugabe von etherischer Salzsäure ausgefällt. Ausbeute: 11 g (84 %). Schmp. 175-177⁰ C (Diethylether).

S. 3-(6-Chlorhexanoyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-chinolin

37 g (0,33 mol) 3-Aminocyclohex-2-en-1-on und 42 g (0,13 mol) 1-Chlor-7-(3-nitrophenyl-methylen)-nona-6,8-dion werden in 400 ml Methanol 38 h lang am Rückfluß gekocht. Es wird eingengt und der Rückstand mit Toluol/Aceton = 8/2 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 18 g (34 %).

T. 3-[6-(4,4-Diphenyl-1-piperidiny)hexanoyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-chinolin

6,6 g (16 mmol) 3-(6-Chlorhexanoyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-chinolin und 9 g (32 mmol) 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid werden mit 2,5 g (16 mmol) Natriumjodid und 7 g (66 mmol) Natriumcarbonat in 150 ml Aceton 6 Tage am Rückfluß gekocht. Es wird filtriert, eingengt und der Rückstand in 150 ml Essigester aufgenommen. Man schüttelt mit 40 ml Natriumthiosulfatlösung (5 %ig) aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Toluol/Aceton = 8/2 über Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 8 g (82 %).

U. 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-[5-(4-diphenylmethylen-1-piperidiny)-pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin

4,7 g (12 mmol) 5-Acetyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(5-chlorpentanoyl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin und 3 g (14 mmol) 4-Diphenylmethylenpiperidin werden mit 1,9 g (12 mmol) Natriumjodid und 5 g (48 mmol) Natriumcarbonat 5 Tage in 200 ml Aceton am Rückfluß gekocht. Es wird filtriert, eingengt und der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen. Diese Lösung wird mit 40 ml Natriumthiosulfatlösung (5 %ig) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Toluol/Aceton = 6/4 chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl. Ausbeute: 2,2 g (32 %).

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen in erster Linie antineoplastisch wirksame Agenzien mit interessanter cytostatischer Aktivität dar. Sie können bei der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden, beispielsweise zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung und des Tumorstwachstums bei Säugern. Dabei können sie nicht nur in Kombination mit anderen Cytostatika zur Überwindung der sogenannten 'drug resistance' oder 'multidrug resistance' eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften per se zur Behandlung selbst als therapieresistent geltender Tumoren.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die in einer selektiven, kontrollierten Proliferationshemmung zum Ausdruck kommt und die gepaart ist mit geringer Toxizität, einer guten Bioverfügbarkeit und dem Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen, unterscheiden sich Verbindungen der Formel I und ihre Salze in überraschender und vorteilhafter Weise von bekannten Krebschemotherapeutika. Obwohl die Verbindungen der Formel I und ihre Salze nur eine geringe calciumkanalblockierende Wirkung aufweisen, besitzen sie die ausgeprägte Fähigkeit, das Wachstum von Tumorzellen in vitro zu hemmen, woraus auf eine entsprechende in vivo-Wirkung geschlossen werden kann.

Die geringe calciumkanal-blockierende Aktivität von Verbindungen der Formel I kommt in dem vergleichsweise geringen Einfluß dieser Verbindungen auf das kardiovaskuläre System, z.B. auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, zum Ausdruck. Diese schwache kardiovaskuläre Aktivität von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als potente Mittel zur Tumorstwachstumshemmung und Verhinderung der Metastasenbildung, da sie in therapeutisch wirksamen Dosen ohne Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System verabfolgt werden können.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Chemotherapeutika für die Behandlung von Tumoren, z.B. von Ovarialkarzinomen, Hodentumoren, Prostatakarzinomen, Blasentumoren, Ösophaguskarzinomen und anderen bösartigen Gewebsneubildungen, insbesondere von Darmkrebs, Brustkrebs, Bronchialcarcinomen und Lungenkarzinomen.

In gleicher Weise, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen die "drug resistance" von Tumorzellen überwinden können, kann auch die Resistenz gegen bestimmte Malaria-mittel, wie z.B. Chloroquin, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgehoben werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern, insbesondere Menschen, die an einer der genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salze bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (zur transdermalen Arzneiapplikation), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können rektal, per inhalationem, parenteral (perlingual, intravenös, percutan) oder oral appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Behandlung der genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen enthalten.

Wie bei der internistischen Tumorthherapie üblich, kann zur Reduzierung des Nebenwirkungsrisikos die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln kombiniert werden mit der Verabreichung anderer Cytostatica mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Es kann auch zweckmäßig sein, die Behandlung nach dem Prinzip der zyklischen Cytostaticatherapie durchzuführen. Hierbei wird nach jeder Behandlung eine Erholungsphase eingelegt. Man macht sich dabei die Erfahrung zunutze, daß gesundes Gewebe der meisten Organe schneller regeneriert als malignes Gewebe.

Messung der Proliferationshemmung

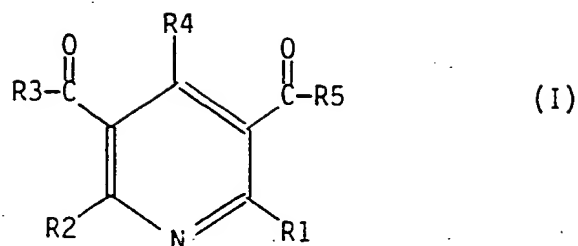
Die jeweilige Zellsuspension - ZR-75 bzw. Amnion - (50000 Zellen/ml in RIMEN + 10 % FCS + Insulin) wird in Kulturschälchen 24 h im Brutschrank inkubiert. Nach dieser Zeit sind die Zellen angewachsen, das Medium wird abgesaugt und durch neues Medium ohne (Kontrolle) oder mit Testsubstanz ersetzt. Das für die Messung der Substanzeffekte verwendete Medium (RIMEN) enthält 2 % östrogen-freies FCS (östrogenfrei durch Dextran/Aktivkohle-Behandlung) und kein Insulin. Die Zelllinien werden jeweils 6 Tage mit Testsubstanz behandelt. Nach 72 h wird das Medium ausgetauscht. Nach 6-tägiger Substanz-Inkubation wird das Zellwachstum durch Bestimmung des DNA-Gehalts nach BURTON (J. Steroid Biochem. 20, 1083-1088, 1984) quantifiziert.

Die Verbindung 5-Acetyl-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidinyI)-pentanoyl]-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-fumarat hemmt die Zellproliferation mit einem IC_{50} -Wert von 0,8 μM (ZR-75) bzw. $> 5 \mu M$ (Amnion).

Die Verbindung 5-Acetyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-2,6-dimethyl-3-[5-(4,4-diphenyl-1-piperidinyI)pentanoyl]-pyridin-fumarat hemmt die Zellproliferation mit einem IC_{50} -Wert von 0,38 μM (ZR-75) bzw. 1,2 μM (Amnion).

PATENTANSPRÜCHE

1. Pyridine der Formel I



worin

einer der Reste R1 und R5 1-6C-Alkyl und der andere die Gruppierung
-E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

E1 Methylen (CH₂) bedeutet,

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-7C-Alkylen, die Gruppierung
-(CH₂)^m-E-(CH₂)ⁿ- oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,

E Vinylen (-CH=CH-) oder Ethynilen (-C≡C-) bedeutet,

m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

A1 einen Bindungsstrich oder 2-4C-Alkylen bedeutet,

A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,

R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R7})\text{R8}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR9}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR10}-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und

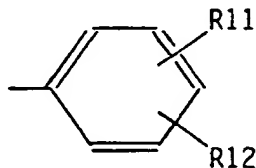
R8 Aryl bedeutet,
 oder

R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,

R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und

R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
 wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder gemeinsam Methylendioxy haben,

und die Salze dieser Verbindungen.

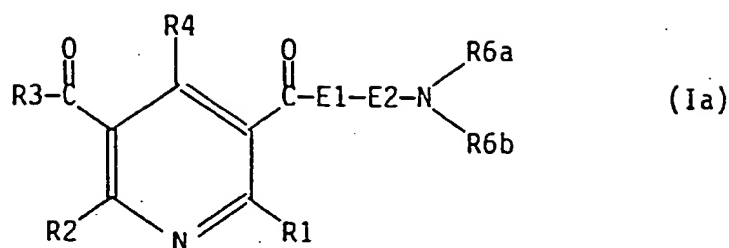
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen, die Gruppierung $-(\text{CH}_2)_m-\text{E}-(\text{CH}_2)_n-$ oder die Gruppierung $-\text{A1}-\text{O}-\text{A2}-$ bedeutet und

A1 2-4C-Alkylen bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

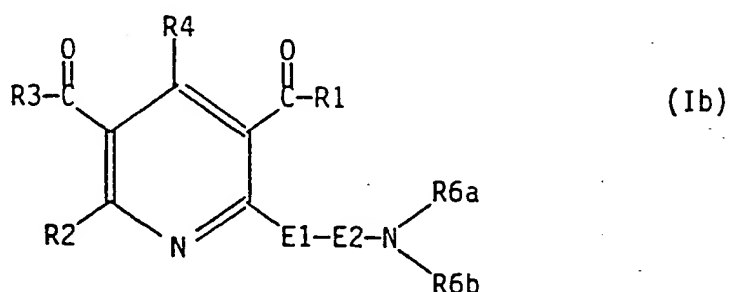
3. Verbindungen der Formel Ia



worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, E1, E2, R6a und R6b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel Ib



worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet und R2, R3, R4, E1, E2, R6a und R6b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen einer der Reste R1 und R5 1-6C-Alkyl und der andere die Gruppierung -E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet,
- R2 1-4C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R3 1-4C-Alkyl, verzweigt-kettiges 3-4C-Alkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,
- R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,
- R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,
- R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,
- E1 Methylen (CH₂) bedeutet,
- E2 Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,
- A1 einen Bindungsstrich bedeutet,
- A2 Ethylen bedeutet,
- R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide

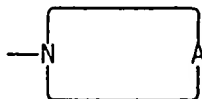
gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

- A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R7})\text{R8}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR9}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR10}-$ bedeutet,
 R7 Wasserstoff oder Phenyl und
 R8 Phenyl bedeutet, oder
 R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
 R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und
 R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,
 und die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen einer der Reste R1 und R5 1-4C-Alkyl und der andere die Gruppierung $-\text{E1}-\text{E2}-\text{N}(\text{R6a})\text{R6b}$ bedeutet,
 R2 1-4C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,
 R3 1-4C-Alkyl, verzweigt-kettiges 3-4C-Alkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,
 R4 3-Nitrophenyl oder 2,3-Dichlorphenyl bedeutet,
 E1 Methylen bedeutet,
 E2 Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder die Gruppierung $-\text{A1}-\text{O}-\text{A2}-$ bedeutet,
 A1 einen Bindungsstrich bedeutet,
 A2 Ethylen bedeutet,
 R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

- A $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R7})\text{R8}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet,
 R7 Phenyl und
 R8 Phenyl bedeutet, oder
 R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
 und die Salze dieser Verbindungen.

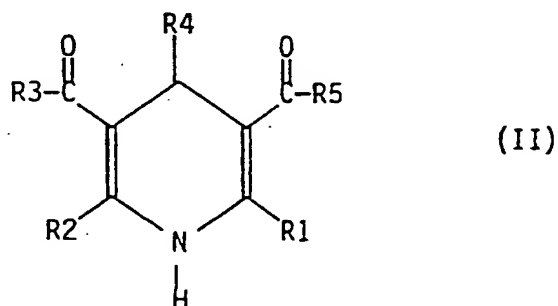
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen einer der Reste R1 und R5 1-4C-Alkyl und der andere die Gruppierung -E1-E2-N(R6a)R6b bedeutet, R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R3 1-4C-Alkyl oder verzweigt-kettiges 3-4C-Alkoxy bedeutet,
 R4 3-Nitrophenyl bedeutet,
 E1 Methylen bedeutet,
 E2 Ethylen oder Propylen bedeutet
 R6a und R6b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

- A -CH₂-CH₂-C(R7)R8-CH₂-CH₂- bedeutet,
 R7 Phenyl und
 R8 Phenyl bedeutet,
 und die Salze dieser Verbindungen.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



worin R1, R2, R3, R4 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oxidiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 91/00661

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ C 07 D 401/06, C 07 D 401/12, A 61 K 31/44 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------------|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification System ¹</th> <th style="width: 70%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl. ⁵</td> <td style="padding: 5px;">C 07 D 401/00, 213/00, 211/00, A 61 K 31/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸</div> | | | Classification System ¹ | Classification Symbols | Int. Cl. ⁵ | C 07 D 401/00, 213/00, 211/00, A 61 K 31/00 | | | | | | | | |
| Classification System ¹ | Classification Symbols | | | | | | | | | | | | | |
| Int. Cl. ⁵ | C 07 D 401/00, 213/00, 211/00, A 61 K 31/00 | | | | | | | | | | | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5 October 1988 see example 45, 49 <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> Chemical Abstracts, volume 112, 1990, (Columbus, Ohio, US) T. Miyabayashi et al.: "Determination of manidipine and its pyridine metabo- lite in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and column switching", see page 5, abstract No.89s, & J. Chromatogr. 1989, 494, 209-17 <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9 April 1986 (cited in the application) <div style="text-align: center;">-----</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> </table> | | | Category ⁹ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | A | EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5 October 1988 see example 45, 49 <div style="text-align: center;">---</div> | 1 | A | Chemical Abstracts, volume 112, 1990, (Columbus, Ohio, US) T. Miyabayashi et al.: "Determination of manidipine and its pyridine metabo- lite in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and column switching", see page 5, abstract No.89s, & J. Chromatogr. 1989, 494, 209-17 <div style="text-align: center;">---</div> | 1 | A | EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9 April 1986 (cited in the application) <div style="text-align: center;">-----</div> | 1 |
| Category ⁹ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | | | | | | | | | | | | |
| A | EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5 October 1988 see example 45, 49 <div style="text-align: center;">---</div> | 1 | | | | | | | | | | | | |
| A | Chemical Abstracts, volume 112, 1990, (Columbus, Ohio, US) T. Miyabayashi et al.: "Determination of manidipine and its pyridine metabo- lite in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and column switching", see page 5, abstract No.89s, & J. Chromatogr. 1989, 494, 209-17 <div style="text-align: center;">---</div> | 1 | | | | | | | | | | | | |
| A | EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9 April 1986 (cited in the application) <div style="text-align: center;">-----</div> | 1 | | | | | | | | | | | | |
| <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> [*] Special categories of cited documents: ¹⁰ ^{"A"} document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance ^{"E"} earlier document but published on or after the international filing date ^{"L"} document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) ^{"O"} document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ^{"P"} document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> ^{"T"} later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ^{"X"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step ^{"Y"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. ^{"d"} document member of the same patent family </td> </tr> </table> | | | [*] Special categories of cited documents: ¹⁰ ^{"A"} document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance ^{"E"} earlier document but published on or after the international filing date ^{"L"} document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) ^{"O"} document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ^{"P"} document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | ^{"T"} later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ^{"X"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step ^{"Y"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. ^{"d"} document member of the same patent family | | | | | | | | | | |
| [*] Special categories of cited documents: ¹⁰ ^{"A"} document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance ^{"E"} earlier document but published on or after the international filing date ^{"L"} document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) ^{"O"} document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ^{"P"} document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | ^{"T"} later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ^{"X"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step ^{"Y"} document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. ^{"d"} document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | |
| IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">14 May 1991 (14.05.91)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Making of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">27 June 1991 (27.06.91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer: </td> </tr> </table> | | | Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">14 May 1991 (14.05.91)</div> | Date of Making of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">27 June 1991 (27.06.91)</div> | International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div> | Signature of Authorized Officer: | | | | | | | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">14 May 1991 (14.05.91)</div> | Date of Making of this International Search Report <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">27 June 1991 (27.06.91)</div> | | | | | | | | | | | | | |
| International Searching Authority <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">European Patent Office</div> | Signature of Authorized Officer: | | | | | | | | | | | | | |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9100661
SA 46188

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 25/06/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| EP-A- 0285267 | 05-10-88 | AU-A- 1275188 JP-A- 1207267 | 08-09-88 21-08-89 |
| ----- | | | |
| EP-A- 0176956 | 09-04-86 | AU-B- 574842 AU-A- 4794885 JP-A- 61085362 US-A- 4975440 US-A- 4707486 | 14-07-88 10-04-86 30-04-86 04-12-90 17-11-87 |
| ----- | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00661

| | | |
|---|--|--|
| I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int.Cl. ⁵ C 07 D 401/06, C 07 D 401/12, A 61 K 31/44 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Cl. ⁵ | C 07 D 401/00, 213/00, 211/00, A 61 K 31/00 | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| ----- | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ | | |
| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| A | EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5. Oktober 1988 siehe Beispiele 45,49 -- | 1 |
| A | Chemical Abstracts, Band 112, 1990, (Columbus, Ohio, US), T. Miyabayashi et al.: "Determination of manidipine and its pyridine metabolite in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and column switching", siehe Seite 5, Zusammenfassung Nr. 89s, & J. Chromatogr. 1989, 494, 209-17 -- | 1 |
| A | EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9. April 1986 in der Anmeldung erwähnt ----- | 1 |
| ----- | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">14. Mai 1991</div> | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">27.06.91</div> |
| Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div> | | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;"> Danielle van der Haas </div> |

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9100661
SA 46188

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 25/06/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A- 0285267 | 05-10-88 | AU-A- 1275188 | 08-09-88 |
| | | JP-A- 1207267 | 21-08-89 |
| EP-A- 0176956 | 09-04-86 | AU-B- 574842 | 14-07-88 |
| | | AU-A- 4794885 | 10-04-86 |
| | | JP-A- 61085362 | 30-04-86 |
| | | US-A- 4975440 | 04-12-90 |
| | | US-A- 4707486 | 17-11-87 |

EPO FORM P4073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82